

|             |  |
|-------------|--|
| 氏 名         | おおくら つよし<br>大 倉 毅  |
| 学 位 の 種 類   | 博士 (医学)  |
| 学 位 記 番 号   | 甲第525号   |
| 学位授与年月日     | 平成17年 3月11日  |
| 学位授与の要件     | 学位規則第4条第1項該当   |
| 学 位 論 文 題 目 | Detection of the novel autoantibody (anti-UACA antibody) in patients with Graves' disease<br>(バセドウ病患者における新規自己抗体(抗 UACA 抗体)の検出) |
| 学位論文審査委員    | (主査) 神 崎 晋<br>(副査) 井 上 幸 次      重 政 千 秋  |

## 学 位 論 文 の 内 容 の 要 旨

Uveal autoantigen with coiled coil domains and ankyrin repeats (UACA)は、SEREX 法によりクローニングされた Vogt・小柳・原田病の自己抗原をコードする遺伝子である。原田病はメラノサイトを含む多臓器におこる炎症性疾患であり、ブドウ膜(両側のブドウ膜炎)、皮膚(白斑や脱毛)、中枢神経(髄膜炎)、内耳(難聴やめまい)などに障害が起こる。抗 UACA 抗体は原田病以外にも、ベーチェット病、サルコイドーシスなどでも検出され、ブドウ膜炎をきたす疾患の自己抗体のひとつと考えられている。

元来、UACA は TSH 誘導性の遺伝子としてイヌ甲状腺組織よりクローニングされた経緯があり、自己免疫性甲状腺疾患における UACA の役割が注目されたため、自己免疫性甲状腺疾患患者における、抗 UACA 抗体の存在の有無を検討した。

## 方 法

ELISA 法を使用して、バセドウ病 159 例、橋本病 26 例、亜急性甲状腺炎 20 例、無痛性甲状腺炎 11 例、正常 43 例の血清において抗 UACA 抗体価を測定した。また、免疫染色法を用いて、ヒト甲状腺組織、バセドウ病眼症外眼筋組織、ラット甲状腺細胞などでの UACA 蛋白の存在の有無を検討した。

## 結 果

原田病その他によるブドウ膜炎を伴っていないことが確認されたバセドウ病群において、抗 UACA 抗体価平均値( $0.339 \pm 0.305$ )は正常群( $0.218 \pm 0.103$ )と比して有意に高値を示した (ANOVA:

P<0.01)。しかし、橋本病、無痛性甲状腺炎、亜急性甲状腺炎では正常群に比して有意差を認めなかった。正常群の抗 UACA 抗体価の平均値+3SD をカットオフ値とすると、バセドウ病群の抗 UACA 抗体陽性率は 15%(24/159)であり、正常群の 0%(0/43)と比して有意に高値であった (Fisher: P<0.005)。橋本病では 4%(1/26)、無痛性甲状腺炎では 5%(1/20)、亜急性甲状腺炎では 8%(1/11)であり、正常群と比して統計学的有意差は認められなかった。

さらに、抗 UACA 抗体価高値を示すバセドウ病症例を詳細に検討したところ、眼症を伴う症例において 29%(9/31)の陽性率を示し、眼症を有さない群の陽性率 11%(15/128)に比して有意に高率であった (Fisher: P<0.05)。特に、外眼筋障害の強い症例 8 例 (MRI にて著明な外眼筋腫大、T2WI にて高信号を示す) のうち、6 例で抗 UACA 抗体価高値を示し、その平均値( $0.656 \pm 0.349$ )は MRI 正常群 7 例( $0.167 \pm 0.098$ )に比して有意に高値であった (ANOVA: P<0.005)。また、その陽性率 75% は MRI 正常群の陽性率 0%と比べて有意に高率であった (Fisher: P<0.01)。外眼筋障害が軽度な症例でも 7 例中 2 例 (28%) で抗 UACA 抗体高値を示した。一方、眼球突出などの症状は著明でも MRI にて眼窩内脂肪増生が中心で外眼筋障害の少ない症例や MRI 正常の症例では、抗 UACA 抗体は陽性を示さなかった。また、免疫染色にて UACA がヒト甲状腺組織、バセドウ病眼症外眼筋組織、ラット甲状腺細胞にも発現が認められた。特に甲状腺細胞において核に強い UACA の発現が認められた。

## 考 察

抗 UACA 抗体はバセドウ病眼症、特に外眼筋障害と強い関連性があると考えられた。甲状腺眼症は臨床的に 2 つのサブタイプに分類される。外眼筋障害が中心の *ocular myopathy* と、眼窩組織の炎症が優位な *congestive ophthalmopathy* である。甲状腺眼症は外眼筋とその周囲の眼窩結合組織、眼窩脂肪に対する自己免疫反応であり、甲状腺と眼窩内組織の何らかの共通抗原に由来して発症すると考えられている。今までに、このような甲状腺—眼窩共通自己抗原として TSH レセプター、G2s、Flavoprotein などが同定されている。特に、TSH レセプターは眼窩内脂肪に発現し、眼症の直接の病因として注目されている。G2s、Flavoprotein もまた、外眼筋と甲状腺の共通抗原であり、バセドウ病眼症のマーカーとして有用と考えられている。今回、我々は免疫染色にて UACA が外眼筋と同時に甲状腺組織にも発現していることを証明した。これらの結果から、抗 UACA 抗体は、バセドウ病眼症、特に外眼筋障害の強い症例で高率に出現するものと考えられた。すなわち、抗 UACA 抗体はバセドウ病眼症の中でも、特に外眼筋障害の強い症例の臨床的マーカーとして有用であることが示唆された。

## 結 論

抗 UACA 抗体は、甲状腺疾患の中でもバセドウ病患者、特に眼症を有する症例で有意に高い陽性率を示し、新たな甲状腺—外眼筋共通抗原の一つと考えられ、バセドウ眼症において外眼筋障害の予測マーカーとして臨床的に有用と考えられた。

## 論文審査の結果の要旨

本研究は甲状腺疾患患者血清を用いて、ELISA 法による血中抗体価測定を行い、自己免疫性甲状腺疾患患者での新規自己抗体(抗 UACA 抗体)の有無を検討したものである。その結果、バセドウ病患者、特にバセドウ病眼症を伴う患者に有意に抗 UACA 抗体が検出され、中でも重症のバセドウ病眼症を伴う患者に高率に抗 UACA 抗体が陽性となることが判明した。本論文の内容は、臨床的にバセドウ病眼症の重症度判定のマーカーとして、抗 UACA 抗体測定の有用性を示唆するものであり、明らかに学術の水準を高めたものと認める。